

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 7/48, 37/50		A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/19224 (43) Date de publication internationale: 12 novembre 1992 (12.11.92)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00400 (22) Date de dépôt international: 30 avril 1992 (30.04.92) (30) Données relatives à la priorité: 91/05464 3 mai 1991 (03.05.91) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : N'GUYEN, Quang, Lan [FR/FR]; 45, avenue Alsace Lorraine, F-92160 Antony (FR). GALEY, Jean-Baptiste [FR/FR]; 20, rue Lacépède, F-75005 Paris (FR). (74) Mandataire: STALLA-BOURDILLON, Bernard; Cabinet Nony & Cie, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>	
(54) Title: ANTI-FREE-RADICAL TOPICAL COMPOSITION BASED ON A SUPEROXIDE DISMUTASE AND A PHOSPHONIC DERIVATIVE (54) Titre: COMPOSITION TOPIQUE ANTI RADICAUX LIBRES A BASE DE SUPEROXYDE-DISMUTASE ET D'UN DERIVE PHOSPHONIQUE (57) Abstract <p>A cosmetic or pharmaceutical composition containing a superoxide dismutase (SOD) combined with a phosphonic acid derivative as metal complexing agent. The compositions may be topically administered, in particular to counter skin ageing or to protect skin from radiation.</p> (57) Abrégé <p>Composition cosmétique ou pharmaceutique contenant une superoxyde-dismutase (SOD) en association avec un dérivé d'acide phosphonique en tant qu'agent complexant des métaux. Ces compositions trouvent une application par administration topique notamment dans la lutte contre le vieillissement cutané et dans la protection de la peau des irradiations.</p>			

Best Available Copy

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

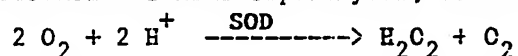
AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brazil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

Composition topique anti radicaux libres à base de
superoxyde-dismutase et d'un dérivé phosphonique".

La présente invention a pour objet des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques contenant une superoxyde-dismutase (SOD) en association avec les dérivés d'acide phosphonique en tant qu'agent complexant des métaux.

De telles compositions trouvent application par administration topique notamment dans la lutte contre le vieillissement cutané et dans la protection de la peau des irradiations.

On sait que les superoxyde-dismutases sont des enzymes capables d'induire la dismutation des ions superoxydes, suivant la réaction :



On a déjà décrit des superoxyde-dismutases extraites d'érythrocytes de boeuf (Markovitz, J. Biol. Chem. 234, p 40, 1959) et des superoxyde-dismutases extraites d'Escherichia coli (Keele et Fridovich, J. Biol. Chem., 245, p 6176, 1970).

Dans la demande de brevet français n° 73.13670 déposée le 16 Avril 1973 sont décrites des superoxyde-dismutases extraites de souches bactériennes marines, ainsi que leur procédé de préparation.

Les superoxyde-dismutases permettent notamment de protéger la peau et les cheveux en maintenant l'intégrité de la structure kératinique naturelle tel que décrit par exemple dans la demande de brevet français n° 75.31354. Il est possible que cette protection soit due à l'inhibition de phénomènes d'oxydation de la kératine. Les superoxyde-dismutases améliorent la respiration cellulaire cutanée et maintiennent ou améliorent les qualités de la peau : douceur au toucher, souplesse et élasticité. Leur présence dans des compositions pour cheveux permet aussi le maintien ou l'amélioration de l'état du cuir chevelu, tout en protégeant également la peau des mains de la personne qui applique ces compositions.

En outre, les superoxyde-dismutases protègent la peau contre les phénomènes d'inflammation causés par les rayonnements ultra-violets ainsi que contre le vieillissement de la peau dû à ce même stimulus.

Grâce à ces différentes propriétés, les superoxyde-dismutases sont utilisables dans des compositions cosmétiques pour la peau ou pour les cheveux ainsi que dans des compositions pharmaceutiques à usage dermatologique ou ophtalmologique.

En effet, l'ion superoxyde O_2^- (oxygène actif) est un radical libre dont l'instabilité et la réactivité dans le cas d'un organisme en font

un composé toxique car il engendre, en présence d'ions métalliques, des radicaux hydroxyle (OH) hautement toxiques.

La SOD exerce un effet protecteur en piégeant les ions superoxydes et constitue donc un système biologique de défense contre les effets toxiques de l'oxygène.

5 Il a été mis en évidence que les agents complexants et donc inactivateurs de métaux peuvent dans certains cas atténuer la production des radicaux OH toxiques.

10 Or, il a maintenant été constaté de manière tout à fait inattendue et surprenante que parmi les agents complexants de métaux, tous ne conviennent pas car certains d'entre eux sont en outre activateurs de réactions radicalaires agissant ainsi à l'encontre d'une suppression de la formation de tels radicaux libres.

La présente invention a donc pour objet une composition
15 anti-radicalaire caractérisée par le fait qu'elle comprend la superoxyde-dismutase en association avec au moins un parmi une sélection particulière d'agents complexants de métaux, notamment les dérivés de l'acide phosphonique, de préférence les dérivés polyphosphoniques, qui ne stimulent pas en même temps la formation de radicaux libres. Au contraire,
20 ces dérivés renforcent d'une manière synergique l'action protectrice exercée par la SOD.

L'invention a tout particulièrement pour objet une composition cosmétique destinée à un usage topique caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins une superoxyde-dismutase en association avec au moins un
25 dérivé phosphonique en tant que complexant de métaux.

L'effet de synergie ci-dessus mentionné entre la SOD et le composé phosphonique est particulièrement marqué lorsque le rapport pondéral de SOD au(x) composé(s) phosphonique(s) est compris entre 2 et 25 et de préférence entre 10 et 25.

30 Par l'expression "SOD" on entend tout composant à activité superoxyde-dismutase à savoir tout enzyme qui peut catalyser la réaction de dismutation ci-dessus indiquée ainsi que tout autre produit ayant cette activité ce qui inclut notamment les SOD modifiées par greffage de polyalkylène oxyde, polyéthylèneglycol, polysaccharide ou groupes acylés
35 ainsi que les substances contenant de tels produits. On peut citer à cet égard la demande de brevet européen n° EP 223.257.

La SOD utilisée selon l'invention peut ainsi être celle modifiée notamment selon l'enseignement extrait de "International Conference on Medical, Biochemical and Chemical Aspects of Free Radicals" (Avril p.9-13, 1988 Kyoto) p. 317 dans l'article de MORIMOTO H., ou selon l'enseignement de M. YUKIO Ando p.318 (même source), ou encore d'après JP 01250304 (Kanebo).

La SOD utilisée selon l'invention peut être en outre employée sous forme stabilisée à l'aide de techniques connues par exemple au phosphate, en présence de chlorure de métal alcalin et de saccharose tels que publiées par exemple dans FR 2.634.125 (Nippon).

Toutes les superoxyde-dismutases ci-dessus décrites ainsi que les variantes et équivalentes que l'homme du métier peut déduire de cette littérature conviennent en tant que SOD selon l'invention.

Les SOD utilisables selon l'invention peuvent être d'origine diverse.

On peut notamment citer les SOD d'origine animale (par exemple bovine, porcine,....), humaine (par exemple placenta, sang,.....), bactérienne, levures, végétales (par exemple champignons, algues, épinards,.....) ou biotechnologique (par exemple manipulation génétique.....).

Parmi les exemples de SOD d'origine bovine on peut citer en particulier la SOD de type Cu-Zn qui a été purifiée jusqu'à homogénéité et approuvée pour des applications cliniques (New Trends in Allergy, I. Ring et al, Ed. Springer Verlag 1986).

Parmi les exemples de la SOD obtenue par voie biotechnologique à partir notamment de cultures de bactéries, levures, cellules animales, etc., on peut citer la SOD Cu-Zn humaine recombinante de la Société UBE Industries Ltd.

Parmi les exemples de SOD extraites de bactéries, on peut citer en particulier celles extraites d'*Escherichia coli* ; parmi les superoxyde-dismutases extraites de champignons, on peut citer en particulier celles extraites de *Pleurotus olearius* ; parmi les superoxyde-dismutases extraites du sang, on peut citer les érythrocytoprénines.

On peut citer également les superoxyde-dismutases extraites de souches bactériennes marines, telles que par exemple des souches de *Photobacterium phosphoreum*, *Photobacterium leiognathi* ou *Photobacterium sépia*.

Parmi les diverses souches utilisables, on peut citer les souches de Photobactérium phosphoreum n° ATCC 11040, de Photobactérium leiognathi n° ATCC 25521, de Photobactérium sépia n° ATCC 15709, d'Escherichia coli n° ATCC 15224 et de Pleurotus olearius Gillet (Laboratoire de Cryptogamie de Paris).

Les SOD utilisées selon l'invention peuvent être préparées par application des méthodes déjà décrites par exemple dans l'article de KEELE et al (supra) ainsi que dans Eur. J. Rheumatol. and Inflammation, 4, 173-182 (1982).

10 Dans le cas des superoxyde-dismutases extraites de souches bactériennes marines, celles-ci peuvent être préparées selon le procédé décrit dans la demande de brevet français n° 73.13670 ci-dessus mentionnée.

Il existe plusieurs types de SOD utilisables selon l'invention, à savoir les SOD à fer, à manganèse ou à cuivre-zinc, cette dernière étant
15 préférée.

Les agents complexant de métaux utilisables selon l'invention sont des composés présentant dans la molécule au moins une fonction phosphonique et de préférence ceux en présentant plusieurs.

De tels dérivés polyphosphoniques sont de préférence choisis parmi
20 l'acide éthylènediamine tétra(méthylène phosphonique), l'acide hexaméthylène diamine tétra(méthylène phosphonique), l'acide diéthylènetriamine penta (méthylène phosphonique), l'acide 1-hydroxy-éthylidène 1,1-diphosphonique, l'acide aminotri(méthylène phosphonique) ainsi que leur sels notamment ceux d'ammonium ou de métaux alcalins.

25 Les dérivés polyphosphoniques utilisables d'une manière particulièrement préférentielle selon l'invention sont en particulier l'acide éthylènediamine tétra (méthylène phosphonique), l'acide diéthylène triamine penta (méthylène phosphonique) et leur sel de sodium. On peut notamment employer ces composés tels que commercialisés sous les
30 dénominations de DEQUEST 2041, 2046, 2061 et 2066 par la Société MONSANTO.

L'association binaire antiradicaux libres selon l'invention trouvant principalement une application dans des compositions cosmétiques destinées à lutter contre le vieillissement cutané et à protéger la peau ou les cheveux des irradiations, l'invention a donc également pour objet de
35 telles compositions cosmétiques ou dermatologiques.

Dans les compositions topiques selon l'invention, la SOD représente généralement de 0,001 à 4 % en poids, de préférence de 0,75 à

1,7 % ; et le dérivé d'acide phosphonique est généralement présent à raison de 0,005 % à 2 % en poids, de préférence de 0,05 % à 0,1 en poids.

Les compositions selon l'invention destinées à une application topique sont notamment des solutions ou dispersions du type lotion ou sérum, des émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou des suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel, ou encore des microsphères, microgranulés, ou des dispersions vésiculaires de types ioniques et/ou non ioniques.

Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles. Elles constituent notamment des crèmes de nettoyage, de protection ou de soin pour le visage, pour les mains ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes fond de teint, crèmes anti-solaires), des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des laits corporels de protection ou de soin, des laits anti-solaires ; des lotions de nettoyage, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour bain, ou des compositions désodorisantes contenant un agent bactéricide.

Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Les compositions qui sont de nature fluide peuvent être présentées sous forme de bombe aérosol contenant également un propulseur sous pression.

Les compositions pour la peau selon l'invention contiennent, outre l'association binaire selon l'invention des ingrédients actifs ou excipients utilisés de façon usuelle dans les formulations mentionnées ci-dessus, tels que des tensio-actifs, des colorants, des parfums, des agents conservateurs, des émulsifiants, des véhicules liquides tels que l'eau, des corps gras tels que des huiles naturelles ou synthétiques destinées à constituer la phase grasse des laits ou des crèmes, des résines, etc..., Les composés destinés à constituer une phase grasse sont par exemple, des huiles minérales, animales, végétales ou synthétiques, des cires, des alcools gras ou encore des acides gras.

Parmi les huiles minérales, on peut citer par exemple l'huile de vaseline, et parmi les huiles synthétiques, les palmitates d'éthyle et d'isopropyle, les myristates d'alkyle tels que le myristate d'isopropyle, de butyle, de cétyle, le stéarate d'hexyle, les triglycérides des acides octanoïque et décanoïque (par exemple le produit vendu sous la dénomination

de "MIGLYOL" par la Société DYNAMIT-NOBEL), le ricinoléate de cétyle, l'octanoate de stéaryle (huile de purcellin) et de polyisobutène hydroxylé.

Parmi les huiles végétales, on peut citer par exemple l'huile d'amande douce, l'huile d'avocat, l'huile de coco, l'huile de germe de blé, l'huile de maïs, l'huile de ricin, l'huile d'olive, l'huile de palme, l'huile de sésame, l'huile de soja, l'huile d'argan, l'huile d'onagre, l'huile de bourrache, les huiles essentielles et les cires végétales telles que la cire d'abeille ou encore les cires synthétiques.

Parmi les alcools gras, on peut citer l'alcool cétylique, l'alcool stéarylique, l'alcool myristique, l'alcool hydroxystéarylique, l'alcool oléique, l'alcool isostéarylique, l'alcool laurylique, l'alcool hexadécylique, l'alcool ricinoleylique, l'alcool bénylique, l'alcool érucylique et le 2-octyldodecanol.

Parmi les acides gras, on peut mentionner l'acide stéarique, l'acide myristique, l'acide palmitique, l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide laurique, l'acide isostéarique, l'acide hydroxystéarique, l'acide linolénique, l'acide ricinoléique, l'acide arachidique, l'acide bénylique, l'acide érucique et les acides lanoliniques.

Les compositions pour cheveux selon l'invention peuvent être présentées sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de bombes aérosols contenant également un agent propulseur sous pression.

Outre les ingrédients actifs classiques, elles peuvent renfermer divers adjuvants habituellement présents dans ces compositions pour cheveux par exemple des véhicules liquides ou sous forme de gels, des parfums, des colorants, des agents conservateurs, des agents épaississants, etc.

Elles constituent par exemple des crèmes, lotions, gels, sérums ou mousses pour le soin de la peau, des shampooings, des lotions de mise en plis, des lotions traitantes, des crèmes ou des gels coiffants, des compositions de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes, des compositions de permanente (notamment des compositions pour le premier temps d'une permanente), des lotions ou des gels antichute, etc.....

Les compositions de l'invention sont par exemple :

- des shampooings contenant, outre une superoxyde dismutase et le dérivé polyphosphonique, un détergent cationique, anionique ou non ionique,

-7-

- des compositions de teinture y compris des shampooings colorants, qui contiennent des colorants ou des précurseurs de colorant tels que ceux déjà mentionnés précédemment par exemple sulfate de m-diaminoanisole, o-, m- ou p-aminophénol, nitroparaphénylènediamine, 5,6-dihydroxy indole, etc...;

- des compositions pour le premier temps (temps de réduction) d'une déformation permanente des cheveux, contenant des dérivés réducteurs tels que mercaptans, sulfites, etc...

- des compositions pour le ralentissement de la chute des cheveux et pour favoriser la repousse des cheveux, contenant des composés tels que le "Minoxidil" (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro-3-méthyl-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le "Phenytoln" (5,5-diphényl imidazolidine 2,4-dione).

Il convient de remarquer que les compositions cosmétiques selon l'invention sont aussi bien des compositions prêtes à l'emploi que des concentrés devant être dilués avant l'utilisation. Les compositions pouvant être présentées sous forme de concentrés sont par exemple des shampooings ou des compositions pour bains.

Les compositions selon l'invention renferment la SOD et le dérivé phosphonique soit à titre d'ingrédient actif principal, soit à titre de protecteur contre l'oxydation des autres ingrédients.

Dans le cas où l'ingrédient oxydable à protéger subit une décomposition accélérée en présence des fibres kératiniques et/ou de la peau, la SOD avec le dérivé phosphonique peuvent être conservés seuls, en solution aqueuse diluée ou concentrée, ou sous forme de complexe ou de lyophilisat, et être ajoutés aux autres ingrédients de la composition au moment de l'emploi.

De même, lorsque la SOD et le dérivé phosphonique sont utilisés dans le but de maintenir ou d'améliorer les qualités de la peau ou des cheveux, ces substances peuvent n'être ajoutées à la composition qu'au moment de l'emploi.

Les compositions selon l'invention peuvent donc se présenter sous la forme d'un conditionnement en plusieurs parties contenant d'une part la SOD avec le dérivé phosphonique, et d'autre part les autres ingrédients de la composition. Comme indiqué ci-dessus, la SOD et le dérivé phosphonique peuvent être conservés par exemple sous forme de solution aqueuse, de complexe ou de lyophilisat.

La présente invention a en outre pour objet un traitement cosmétique caractérisé par le fait que l'on applique sur les cheveux ou sur la peau une composition contenant au moins une SOD en association avec au moins un dérivé phosphonique.

5 Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en oeuvre par application des compositions hygiéniques ou cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Par exemple : application de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits de démaquillage ou de compositions anti-solaires sur la
10 peau ou les cheveux, application d'une lotion pour cheveux sur cheveux mouillés, shampooings...

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention est mis en oeuvre de façon à appliquer une quantité efficace de SOD et de dérivé phosphonique, c'est-à-dire une quantité suffisante, pour obtenir l'effet de
15 protection recherché.

Ce procédé de traitement cosmétique est destiné soit à maintenir la structure kératinique de la peau ou des cheveux, soit à maintenir ou améliorer les qualités de la peau (douceur, souplesse, élasticité), soit à protéger la peau contre les effets nocifs des rayons ultra-violets.

20

ETUDE D'ACTIVITE

La potentialisation des propriétés de la SOD par les dérivés d'acide phosphonique selon l'invention a été comparée à un autre type
25 d'agent complexant de métaux, à savoir l'EDTA (l'acide éthylène diamine tétracétique). Elle a été mise en évidence in vitro, par une méthode d'évaluation du piégeage des radicaux libres basée sur la mesure de la formation d'éthylène.

Cette méthode consiste à mesurer par chromatographie en phase gazeuse, l'éthylène formé à partir de l'oxydation de la méthionine par le
30 radical hydroxyle.

Le mode opératoire consiste à mélanger, dans un flacon "head space", l'actif à étudier avec le "stress" oxydatif (acide ascorbique et sulfate de cuivre) qui génère les espèces réduites de l'oxygène (O_2 ,
35 H_2O_2 , OH) et avec le marqueur, la méthionine. Le milieu est incubé pendant 1 heure à 37°C. Puis la mesure de la quantité d'éthylène générée est évaluée en chromatographie en phase gazeuse.

L'EDTA a été étudié seul et associé avec la SOD de la même manière qu'un dérivé phosphonique selon l'invention, à savoir l'acide éthylènediamine tétra (méthylène phosphonique) appelé ci-après DEQUEST 2041 selon la dénomination commerciale de la Société MONSANTO.

5 L'éthylène ainsi formé est alors quantifié en chromatographie en phase gazeuse, par prélèvement d'échantillons d'air à l'intérieur de la cellule. La hauteur du pic de chromatogramme obtenu correspond donc à la quantité d'éthylène générée, la hauteur maximum obtenue en l'absence de l'actif représentant une inhibition de 0 %.

10 Les résultats pour le DEQUEST 2041 sont donnés dans le tableau 1 et ceux pour l'EDTA dans le tableau 2.

TABLEAU 1 (DEQUEST)

15	SOD mg/ml	DEQUEST 2041 (mg/ml d'une solution à 88%)	POURCENTAGE INHIBITION radicalaire
	-	-	0
20	0,05	-	35,6
	-	0,0035	20,8
	0,025	0,00175	57,9

25 On remarque donc que l'utilisation simultanée de SOD et de DEQUEST 2041 à une concentration en matière active totale largement inférieure à 0,05 mg/ml permet une inhibition radicalaire beaucoup plus importante que celle obtenue pour la SOD seule à une concentration de 0,05 mg/ml ce qui démontre une inhibition synergique de la génération des radicaux libres.

TABLEAU 2 (EDTA)

	SOD mg/ml	EDTA (mg/ml d'une solution à 88%)	POURCENTAGE INHIBITION radicalaire
5	-	-	0
	0,05	-	35,6
	-	0,0035	-0,04
10	0,025	0,00175	7,0

On remarque donc que l'utilisation simultanée de SOD et de l'EDTA provoque une inhibition de 7 % de la génération des radicaux libres. Cette inhibition est donc inférieure à celle obtenue pour la SOD seule ce qui ne démontre pas l'effet de synergie.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif plusieurs exemples de compositions cosmétiques selon l'invention.

EXEMPLE 1 : Emulsion H/E

		<u>% en poids</u>
25	SOD Cu-Zn.....(M.A.)	0,08
	Acide éthylènediamine tétra(méthylène- phosphonique)(DEQUEST 2041).....(M.A.)	0,005 (11µmoles)
	Polyéthylène glycol 50 oxyéthyléné.....	1,5
	Stéarate de monodiglycérile.....	1,5
30	Huile de vaseline.....	24
	Alcool cétylique.....	2,5
	Triéthanolamine q.s. pH = 7	
	Eau q.s.p.....	100

EXEMPLE 2 : Emulsion E/H

		<u>% en poids</u>
	SOD-Mn..... (M.A.)	0,026
5	Sel pentasodique de l'acide éthylènediamine tétra (méthylène phosphonique) (DEQUEST 2046) (M.A.)	0,013 (24µmoles)
	Sesquiosostéarate de polyglycéryle.....	4,0
	Cire d'abeille blanche.....	0,5
10	Stéarate de magnésium.....	1,5
	Stéarate d'aluminium.....	1
	Huile de ricin hydrogéné oxyéthyléné à l'aide de 7 moles d'oxyde d'éthylène.....	3
	Palmitate d'isopropyle.....	10
15	Perhydrosqualène.....	15
	Eau q.s.p.....	100

EXEMPLE 3 : Emulsion H/E

20	SOD Cu-Zn..... (M.A.)	1
	Sel heptasodique de l'acide diéthylène triamine penta (méthylène phosphonique) (DEQUEST 2066) (M.A.)	0,1 (50µmoles)
	Ether cétéarylique du polyéthylène glycol...	5
25	Alcool cétylique.....	1
	Stéarate de glycéryle.....	1
	Huile de vaseline.....	6
	Myristate d'isopropyle.....	3
	Diméthicone.....	1
30	Glycérine.....	5
	Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,3
	Eau qsp.....	100

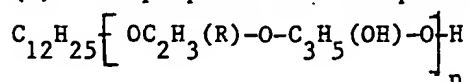
EXEMPLE 4 : Sérum

	<u>% en poids</u>
Lécithine de soja Epikuron 200 (vendue par la Société Lucas MEYER)	0,75
5 Cholestérol.....	0,20
Acylglutamate de sodium HS21 (vendue par la Société AJINOMOTO).....	0,05
Glycérine.....	1
SOD Cu-Zn..... (M.A.)	0,04
10 Acide éthylènediamine tétra-(méthylène phosphonique) (DEQUEST 2041).....	0,008 (18 μ moles)
Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,2
Mélange d'acides carboxyviniliques "CARBOPOL 940" (vendu par GOODRICH).....	0,1
15 Triéthanolamine.....qs pH = 7	
Eau qsp.....	100

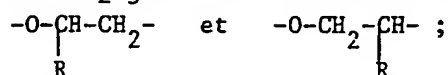
EXEMPLE 5 : Dispersion vésiculaire

	<u>% en poids</u>
20 Amphiphile non ionique *.....	0,9
Acylglutamate de sodium HS21 (vendue par la Société AJINOMOTO).....	0,1
25 Glycérine.....	3,00
SOD Cu-Zn..... (M.A.)	0,08
Acide éthylènediamine tétra-(méthylène phosphonique) (DEQUEST 2041).....	0,005 (11 μ moles)
Perhydrosqualene.....	10
30 Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,2
Mélange d'acides carboxyviniliques "CARBOPOL 940" (vendu par GOODRICH).....	0,4
Triéthanolamine.....qs pH = 7	
Eau qsp.....	100

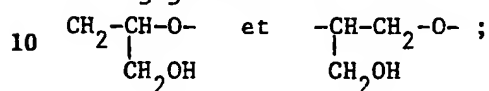
(*) L'amphiphile non ionique a la formule suivante :



5 où $-OC_2H_3(R)-$ est constitué par un mélange des radicaux :



où $-C_3H_5(OH)-O-$ est constitué par un mélange de radicaux :



où $n = 6$;

et où R est un mélange des radicaux $C_{14}H_{29}$ et $C_{16}H_{33}$.

15

EXEMPLE 6 : Gel anti-chute

		<u>% en poids</u>
20	SOD Cu-Zn.....(M.A.)	0,05
	Sel pentasodique de l'acide éthylènediamine	
	tétra-(méthylène phosphonique)(DEQUEST 2046) (M.A.)	0,07 (129 μ moles)
	Propylène glycol.....	5
	"CARBOPOL 934" (mélange d'acides	
25	carboxyvinyliques).....	0,5
	Minoxidil (<u>supra</u>).....	1
	Triéthanolamine.....qs pH = 7	
	Conservateurs q.s.	
	Eau qsp.....	100

EXEMPLE 7 : Lait solaire

		<u>% en poids</u>
	Alcool cétylstéarylique.....	2,6
5	Alcool cétylstéarylique oxyéthylène 330E....	0,6
	Huile de vaseline.....	6
	Myristate d'isopropyle.....	3
	Alcool stéarylique.....	2,5
	Ditertiobutyl-4-hydroxytoluène.....	0,025
10	Para-méthyl benzylidène camphre.....	2,5
	P-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle.....	4
	Glycérol.....	1,2
	SOD Cu-Zn.....	0,2
	Sel pentasodique de l'acide éthylènediamine	
15	tétra-(méthylène phosphonique) (DEQUEST 2046) (M.A.)	0,015 (28 μ moles)
	Conservateurs qs	
	Parfums qs	
	Eau qsp.....	100

REVENDEICATIONS

1. Composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à un usage topique caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins une superoxyde-dismutase en association avec au moins un dérivé d'acide phosphonique ou l'un de ses sels.

5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que la superoxyde-dismutase et le dérivé phosphonique sont présents dans un rapport pondéral compris entre 2 et 25 %.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que la superoxyde-dismutase est présente à raison de 0,001 à 4 % en poids et de préférence de 0,75 à 1,7 % en poids par rapport au poids total de la composition.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que le dérivé phosphonique est présent à raison de 0,005 à 2 % en poids et de préférence de 0,05 à 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que la superoxyde-dismutase est d'origine animale, humaine, bactérienne, levure, végétale, marine ou obtenue par biotechnologie.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait que la superoxyde-dismutase est à fer, à manganèse ou à cuivre-zinc.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que le dérivé polyphosphonique est choisi parmi l'acide éthylènediamine tétra(méthylène phosphonique), l'acide hexaméthylènediamine tétra(méthylène phosphonique), l'acide diéthylènetriamine penta (méthylène phosphonique), l'acide 1-hydroxyéthylidène 1,1-diphosphonique, et l'acide aminotri(méthylène phosphonique) et de préférence parmi l'acide éthylènediamine tétra(méthylène phosphonique), et l'acide diéthylènetriamine penta (méthylène phosphonique) ainsi que leur sels.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée par le fait que les sels sont choisis parmi ceux d'ammonium et de métaux alcalins, de préférence de sodium.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait qu'elle est sous forme d'une lotion, d'une

émulsion, d'un lait, de microsphères, de microgranulés, d'une crème, d'un gel, d'un baume ou d'une bombe aérosol, ou de vésicules de type ionique ou non ionique.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre au moins un ingrédient cosmétique choisi parmi des tensio-actifs, des colorants, des parfums, des agents conservateurs, des émulsionnants, des véhicules liquides, des corps gras, des résines et des cires.

11. Utilisation d'au moins une superoxyde-dismutase en association avec au moins un dérivé phosponique, de préférence choisi parmi l'acide éthylènediamine tétra(méthylène phosphonique), l'acide hexaméthylènediamine tétra(méthylène phosphonique), l'acide diéthylènetriamine penta(méthylène phosphonique), l'acide 1-hydroxyéthylidène 1,1-diphosphonique et l'acide aminotri(méthylène phosphonique) ainsi que leurs sels dans la préparation d'une composition cosmétique destinée au traitement de la peau.

12. Procédé de traitement cosmétique en vue d'améliorer l'aspect esthétique de la peau, caractérisé par le fait qu'on apporte sur la peau une composition cosmétique selon les revendications 1 à 10.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☐ ~~BLURRED~~ OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ ~~LINES~~ OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.